

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580020544.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/515 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 13 日

[11] 公开号 CN 1980643 A

[22] 申请日 2005.4.20

[21] 申请号 200580020544.3

[30] 优先权

[32] 2004.4.22 [33] DE [31] 102004020220.6

[32] 2004.7.14 [33] US [31] 10/890,703

[86] 国际申请 PCT/EP2005/004225 2005.4.20

[87] 国际公布 WO2005/102286 德 2005.11.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.21

[71] 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 E·阿克诺 J·巴索洛毛斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 邹雪梅

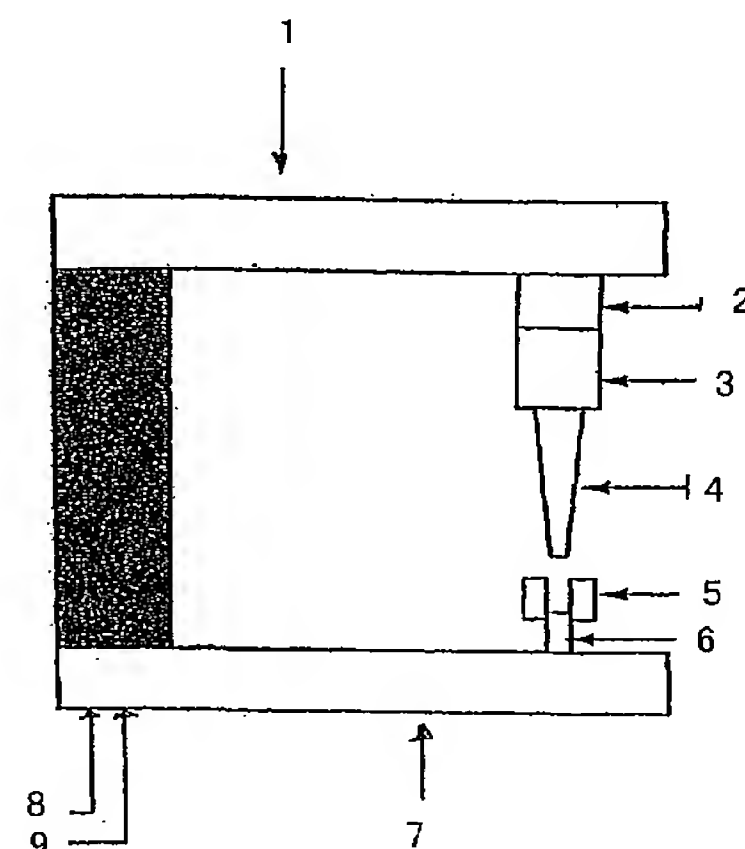
权利要求书 3 页 说明书 26 页 附图 2 页

[54] 发明名称

制备防止滥用的固体剂型的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备防止滥用的固体剂型的方法，包含至少一种可能被滥用的活性物质和断裂强度 $\geq 500\text{N}$ 的粘合剂。根据所述方法，在包含活性物质和粘合剂的混合物上应用超声和力。



1. 一种制备防止滥用的固体剂型的方法，该剂型包含至少一种可能被滥用的活性成分(A)和至少一种断裂强度大于或等于 500N 的粘合剂，其特征在于，包含活性成分和粘合剂的混合物暴露在超声和力下。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于该剂型是口服剂型，优选是片剂。

3. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于该剂型是多颗粒形式的剂型，优选是微片、微丸、颗粒、微粒、球体、珠或丸，任选模压成片剂或包装在胶囊中。

4. 根据权利要求 1 到 3 任一的方法，其特征在于所使用的粘合剂是至少一种合成的或天然的聚合物(C)以及任选地至少一种蜡(D)，其中在每种情况下其断裂强度至少是 500N。

5. 根据权利要求 1 到 4 任一的方法，其特征在于所用聚合物(C)是选自聚环氧乙烷、聚亚甲基氧化物、聚环氧丙烷、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、其共聚物及其混合物的至少一种聚合物，优选聚环氧乙烷。

6. 根据权利要求 1 到 5 任一的方法，其特征在于聚环氧乙烷(C)的分子量是至少 0.5×10^6 。

7. 根据权利要求 6 的方法，其特征在于聚环氧乙烷(C)的分子量是至少 1×10^6 ，优选 1×10^6 - 1.5×10^7 ，特别优选至少 5×10^6 。

8. 根据权利要求 4 到 7 任一的方法，其特征在于所使用的蜡(D)是至少一种软化点为至少 60℃，优选至少 80℃的天然、半合成或合成的蜡。

9. 根据权利要求 8 的方法，其特征在于所使用的蜡(D)是巴西棕榈蜡或蜂蜡。

10. 根据权利要求 1-9 中任一的方法，其特征在于一种或多种粘合剂组分(C)和任选的(D)的使用量，使得所得到的剂型的断裂强度是至少 500N。

11. 根据权利要求 10 的方法，其特征在于相对于剂型的总重量，所使用的一种或多种粘合剂组分的量是至少 20 重量%，优选至少 35 重量%，特别优选 50 到 99.9 重量%。

12. 根据权利要求 11 的方法，其特征在于相对于剂型的总重量，

所使用的一种或多种粘合剂组分的量是至少 60 重量%。

13. 根据权利要求 1 到 12 任一的方法, 其特征在于所使用的活性组分(A)是至少一种选自阿片类、安定药、刺激剂、巴比妥酸盐以及其它麻醉剂和其生理上可接受的衍生物的活性成分。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其特征在于所使用的生理上可接受的衍生物是盐、溶剂化物、酯、醚或酰胺。

15. 根据权利要求 13 或 14 的方法, 其特征在于所使用的可能滥用的活性成分(A)是羟考酮、吗啡、氢化吗啡酮、曲马多、哌甲酯或它们生理上可接受的盐, 优选盐酸盐。

16. 根据权利要求 1 到 15 任一的方法, 其特征在于所使用的常规辅料物质(B)也用于制备该剂型。

17. 根据权利要求 16 的方法, 其特征在于也使用的辅料物质(B)是增塑剂, 优选低分子量的聚乙二醇, 抗氧化剂和/或亲水性聚合物和/或疏水性聚合物。

18. 根据权利要求 1 到 17 任一的方法, 其特征在于所应用的超声频率是 1kHz 到 2MHz, 优选 10 到 75kHz。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其特征在于所应用的超声频率是 20 到 40kHz。

20. 根据权利要求 1 到 19 任一的方法, 其特征在于在超声处理期间, 混合物和超声装置的声级之间有直接接触。

21. 根据权利要求 20 的方法, 其特征在于该声级接触到该混合物。

22. 根据权利要求 1 到 21 任一的方法, 其特征在于应用超声, 直至粘合剂至少已经软化。

23. 根据权利要求 1 到 22 任一的方法, 其特征在于在混合物上施用力, 是通过在超声处理期间或超声处理后紧压该混合物进行的。

24. 根据权利要求 23 的方法, 其特征在于在紧压混合物期间, 施加力, 直至该剂型显示的断裂强度为至少 500N。

25. 根据权利要求 1 到 24 任一的方法, 其特征在于通过紧压使混合物成型。

26. 根据权利要求 25 的方法, 其特征在于混合物的成型是在成型模和冲孔的辅助下通过挤出和在滚子和/或碾压机的辅助下进行的。

27. 根据权利要求 1 到 26 任一的方法，其特征在于紧压是在作为冲孔的声级的辅助下进行的。

28. 根据权利要求 1 到 27 任一的方法，其特征在于该混合物还包含至少一种如下的组分 a)到 f):

(a)至少一种刺激鼻道和 / 或咽的物质，

(b)至少一种增粘剂，该增粘剂借助于必需的最小量的含水液体，优选为从该剂型获得的含水提取物，形成一种凝胶，该凝胶优选当加入到更多量的含水液体时，仍然能够被直观地识别出来，

(c)至少一种具有滥用可能性的活性成分的拮抗剂，

(d)至少一种催吐剂，

(e)至少一种染料作为嫌恶剂，

(f)至少一种苦味物质。

制备防止滥用的固体剂型的方法

本发明涉及制备防止滥用的固体剂型的方法，该剂型包含至少一种可能被滥用的活性物质和至少一种断裂强度大于或等于 500N 的粘合剂，所述方法包括将包含活性物质和粘合剂的混合物暴露于超声和力下。

许多药物活性物质除了在它们适当的用途中具有优良的活性外，还具有被滥用的可能，即它们可以被滥用者使用而产生非预期的效果。例如，对抵御十分剧烈的疼痛具有很强活性的阿片制剂，经常被滥用者用于产生麻醉或欣快的状态。

为了使滥用成为可能，滥用者会粉碎例如在研钵中研碎相应的剂型，如片剂或胶囊，用优选的含水的液体将活性成分从得到的粉末中提取出来，并且将得到的溶液任选地通过棉绒或纤维素填充物进行过滤后，从肠胃外，特别是静脉内给药。与滥用的口服给药相比，这种给药方式的另一个现象是进一步加快了活性成分水平的提高，给滥用者所需要的效果，即“突跳”或“冲击”。如果这种粉末药剂经鼻给药，即吸入的话，也可以获得这种突跳。即使通过口服滥用大量含有滥用可能性的活性成分的剂型也会使滥用者产生所需要的突跳。为了被滥用，这种剂型也会被粉碎并且进行提取。

US-A-4070494 建议向剂型中增加一种可膨胀的试剂以防止滥用。当加入水来提取活性成分时，该试剂就膨胀并且确保从凝胶中分离出来的滤液仅含有少量的活性成分。

在 WO 95 / 20947 中公开的多层片剂是基于与防止肠胃外滥用相似的方法，所述的片剂在不同的层中分别含有可能滥用的活性成分和至少一种凝胶形成剂。

WO 03 / 015531 A2 公开了防止肠胃外滥用的另一种方法。其描述了含有阿片类镇痛剂与作为嫌恶剂的染料的剂型。通过改变剂型而释放的颜色可以防止滥用者使用已被改变的剂型。

另一种使滥用复杂化的公知的方案包括向剂型中添加活性成分的拮抗剂，例如就阿片样物质来说是纳洛酮或纳曲酮，或引起生理性防御反应的化合物，如吐根(ipecac)的根。

然而，因为在过去大多数情况下为了达到滥用的目的必需粉碎剂型，所以本发明的目的是提供一种制备包含可能滥用的活性组分的剂型的方法，当正确施用该方法获得的剂型时，可以确保所需的治疗效果，但是，不能通过可能的滥用者常规可用的方法经简单粉碎就将该剂型中的活性组分转变成适于滥用的剂型。

该目的已经通过根据本发明提供的制备防止滥用的固体剂型的方法而达到，该剂型包含至少一种可能被滥用的活性物质和至少一种断裂强度大于或等于 500N 的粘合剂，所述方法包括将包含活性物质和粘合剂的混合物暴露于超声和力下。

由于根据本发明的方法使用超声和-定量断裂强度的至少一种粘合剂，使得所得到的剂型也具有大于或等于 500N 的断裂强度，这样用常规方法粉碎该剂型可能将非常复杂或可能防止了对该剂型的粉碎，并因此防止了其随后的滥用。

如果粉碎不完全，就不能安全进行肠胃外，尤其是静脉内给药或者提取活性成分对于滥用者来说需要花太长时间，或者由于不同时释放，当口服滥用时没有“突跳”。

根据本发明，粉碎是指采用滥用者可利用的常规的粉碎方法，如研钵和研杵、锤子、短锤或其他通过施加力粉碎的常用粉碎方法。

因此，根据本发明的方法产生适于防止活性成分，优选具有滥用可能性的药物活性成分的肠胃外、经鼻和/或经口的滥用的剂型。

具有滥用可能性的活性成分，优选具有滥用可能性的药物活性成分如它们的剂量是本领域技术人员已知的，而且通过本发明的方法它们相应的衍生物、特别是酯、醚或酰胺，或在每种情况下相应的生理上可接受的化合物，特别是它们的盐或溶剂化物形式以及外消旋化合物、对映体或立体异构体也可以免于滥用。根据本发明制备的剂型也适合包含一种或多种活性成分，优选仅包含一种活性成分。

根据本发明的方法特别适合防止包括麻醉性镇痛药、阿片制剂、安定剂，优选苯并二氮杂革类、巴比妥类、刺激剂和其它的麻醉剂的药物活性成分的滥用。

根据本发明的方法也特别适合防止至少一种阿片制剂、安定剂或至少一种选自

下列的其它麻醉剂的滥用：N-{1-[2-(4-乙基-5-氧基-2-四唑啉-1-基)

乙基]4-甲氧基甲基-4-哌啶基}丙酰苯胺(阿芬他尼)、5,5-二烯丙基巴比妥酸(阿洛巴比妥)、烯丙罗定、阿法罗定、8-氯-1-甲基-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑[4,3-a][1,4]-苯并二氮杂革(阿普唑仑)、2-二乙基氨基苯并乙酮(安非拉酮)、(±)-α-甲基苯乙胺(安非他命)、2-(α-甲基苯乙氨基)-2-苯基丙酮腈(安非他尼)、5-乙基-5-异戊基巴比妥酸(异戊巴比妥)、阿尼利定、阿扑可待因、5,5-二乙基巴比妥酸(巴比妥)、苄基吗啡、贝齐米特、7-溴-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(溴西洋)、2-溴-4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑-[4,3-a][1,4]二氮杂革(溴替唑仑)、17-环丙基甲基-4,5α-环氧基-7α[(S)-1-羟基-1,2,2-三甲基-丙基]6-甲氧基-6,14-内-桥亚乙基吗啡喃-3-醇(丁丙诺啡)、5-丁基-5-乙基巴比妥酸(丁巴比妥)、丁啡喃、(7-氯-1,3-二氢-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂革-3-基)二甲基氨基甲酸酯(卡马西洋)、(1S,2S)-2-氨基-1-苯基-1-丙醇(去甲伪麻黄碱/D-去甲伪麻黄碱)、7-氯-N-甲基-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮杂革-2-基胺-4-氧化物(氯氮革)、7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮(氯巴扎姆)、5-(2-氯苯基)-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(氯硝西洋)、氯尼他秦、7-氯-2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-羧酸(氯氮杂卓)、5-(2-氯苯基)-7-乙基-1-甲基-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(噻革酮)、10-氯-11b-(2-氯苯基)-2,3,7,11b-四氢噁唑-[3,2-d][11,4]苯并二氮杂革-6(5H)-酮(氯噁唑仑)、(-)-甲基-[3β-苯甲酸基-2β(1αH,5αH)-托烷羧酸酯](可卡因)、4,5α-环氧基-3-甲氧基-17-甲基-7-吗啡喃-6α-醇(可待因)、5-(1-环己烯基)-5-乙基巴比妥酸(环巴比妥)、环丙甲吗啡醇(cyclorphan)、环丙诺啡、7-氯-5-(2-氯苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(地洛西洋)、地索吗啡、右吗拉胺、(+)-(1-苄基-3-二甲基氨基-2-甲基-1-苯丙基)丙酸酯(右丙氧芬)、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(安定)、4,5α-环氧基-3-甲氧基-17-甲基-6α-吗啡醇(二氢可待因)、4,5α-环氧基-17-甲基-3,6α-吗啡二醇(二氢吗啡)、地美沙朵、地美庚醇、二甲基噻吩丁烯胺、吗苯丁酯、地匹哌酮、(6aR,10aR)-6,6,9-三甲基-3-戊基-6a,7,8,10a-四氢-6H-苯并[c]色烯-1-醇(屈大麻酚)、麻黄碱、伪麻黄碱、伊他佐辛、8-氯-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑[4,3-a][1,4]苯并二氮杂革(艾司唑仑)、乙痛新、乙基甲基噻吩丁烯胺、乙基[7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,

4-苯并二氮杂革-3-羧酸酯](氯氯卓乙酯)、4, 5 α -环氧基-3-乙氧基-17-甲基-7-吗啡喃-6 α -醇(乙基吗啡)、依托尼秦、4, 5 α -环氧基-7 α -(1-羟基-1-甲基丁基)-6-甲氧基-17-甲基-6, 14-内-亚乙烯基-吗啡喃-3-醇(埃托酚)、N-乙基-3-苯基-8, 9, 10-三降冰片基-2-基胺(芬坎法明)、7-[2-(α -甲基苯乙氧基)-乙基]-茶碱(芬乙茶碱)、3-(α -甲基苯乙氧基)丙腈(芬普雷司)、N-(1-苯乙基-4-哌啶基)丙酰替苯胺(芬太尼)、7-氯-5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(氯代苯甲二氮杂革)、5-(2-氯苯基)-1-甲基-7-硝基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(氯硝西洋)、7-氯-1-(2-二乙基氧基乙基)-5-(2-氯苯基)-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(氯西洋)、7-氯-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(哈拉西洋)、10-溴-11b-(2-氯苯基)-2, 3, 7, 11b-四氢[1, 3]噁唑[3, 2-d][1, 4]苯并二氮杂革-6(5H)-酮(卤沙唑仑)、海洛因、4, 5 α -环氧基-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡喃酮(氢可酮)、4, 5 α -环氧基-3-羟基-17-甲基-6-吗啡喃酮(氢化吗啡酮)、羟基哌替啶、异美沙酮、羟甲基吗啡烷、11-氯-8, 12b-二氢-2, 8-二甲基-12b-苯基-4H-[1, 3]噁嗪[3, 2-d][1, 4]苯并二氮杂革-4, 7(6H)-二酮(凯他唑仑)、1-[4-(3-羟苯基)-1-甲基-4-哌啶基]-1-丙酮(凯托朱酮)、(3S,6S)-6-二甲基氨基-4,4-二苯基庚烷-3-基乙酸酯(左醋美沙朵(LAAM))、(-)-6-二甲基-氨基-4,4-二酚基-3-庚酮(左美沙酮)、(-)-17-甲基-3-吗啡喃醇(左啡诺)、左苯甲酰基吗啡、洛芬太尼、6-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪亚甲基)-8-硝基-2H-咪唑并[1, 2-a][1, 4]苯并二氮杂革-1(4H)-酮(氯普唑仑)、7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(劳拉西洋)、7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1-甲基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)酮(氯甲西洋)、5-(4-氯苯基)-2, 5-二氢-3H-咪唑并[2, 1-a]异吲哚-5-醇(马吲哚)、7-氯-2, 3-二氢-1-甲基-5-苯基-1H-1, 4-苯并二氮杂革(去氧安定)、N-(3-氯丙基)- α -甲基苯乙基胺(美芬雷司)、哌替啶、2-甲基-2-丙基三亚甲基二氨基甲酸酯(异丙基眠尔通)、美普他酚、美他佐辛、甲基吗啡、N, α -二甲基苯乙胺(脱氧麻黄碱)、(\pm)-6-二甲基氨基-4,4-二苯酚-3-庚酮(美沙酮)、2-甲基-3-邻甲苯基-4(3H)-喹唑啉酮(安眠酮)、甲基[2-苯基-2-(2-哌啶基)乙酸酯](苯哌啶醋酸甲酯)、5-乙基-1-甲基-5-苯基巴比妥酸(甲苯巴比妥)、3, 3-二乙基-5-甲基-2,4-哌啶二酮(甲普龙)、美托酮、8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮杂革(咪达唑仑)、2-(二苯甲基亚硫酸基)-乙酰胺(莫达非尼)、4, 5 α -

环氧基-17-甲基-7-吗啡喃-3, 6 α -二醇(吗啡)、麦罗啡、(±)-反-3-(1, 1-二甲基庚基)-7, 8, 10, 10 α -四氢-1-羟基-6, 6-二甲基-6H-二苯并[b, d]吡喃-9(6 α H)-酮(大麻隆)、环丁甲羟氢吗啡、烯丙吗啡、那碎因、尼可吗啡、1-甲基-7-硝基-5-苯基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(硝甲西洋)、7-硝基-5-苯基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(硝西洋)、7-氯-5-苯基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(去甲西洋)、去甲左啡诺、6-二甲基氨基-4, 4-二苯基-3-己酮(去甲美沙酮)、诺吗啡、诺匹哌酮、属于 *Papaver somniferum* 物种的植物的渗出物(鸦片)、7-氯-3-羟基-5-苯基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(奥沙西洋)、(顺-反-10, 氯-2, 3, 7, 11b-四氢-2-甲基-11b-苯𐝹唑[3, 2-d][1, 4]苯并二氮杂革-6-(5H)-酮(奥沙唑仑)、4, 5 α -环氧基-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡喃酮(羟考酮)、羟吗啡酮、属于 *PapaVer somniferum*(包括 *setigerum* 亚种)的植物和植物部分、阿片全碱、2-亚氨基-5-苯基-4-𐝹唑烷酮(pernoline)、1, 2, 3, 4, 5, 6-六氢-6, 11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2, 6-亚甲基-3-苯并氮杂因-8-醇(镇痛新)、5-乙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(戊巴比妥)、乙基(1-甲基-4-苯基-4-哌啶羧酸酯)(哌替啶)、非那多松、非诺啡烷、非那唑辛、苯哌利定、去痛定、福尔可定、3-甲基-2-苯基吗啉(芬美曲嗪)、5-乙基-5-苯巴比妥酸(苯巴比妥)、 α , α -二甲基苯乙胺(苯丁胺)、7-氯-5-苯基-1-(2-丙炔基)1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(匹那西洋)、 α -(2-哌啶基)二苯甲醇(哌苯甲醇)、1'-(3-氯基-3, 3-二苯基丙基)[1, 4'-二哌啶]4'-羧酰胺(哌嗪米特)、7-氯-1-(环丙基甲基)-5-苯基-1H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(环丙二氮杂革)、普罗法朵、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙哌利啶、右丙氧芬、N-(1-甲基-2-哌啶乙基)N-(2-吡啶)丙酰胺、甲基{3-[4-甲氧基羰基-4-(N-苯基丙氨基)哌啶子基]丙酸酯}(雷米芬太尼)、5-仲-丁基-5-乙基巴比妥酸(仲丁巴比妥)、5-烯丙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(司可巴比妥)、N-{4-甲氧基甲基-1-[2-(2-噻吩基)乙基]4-哌啶基}-N-丙酰苯胺(舒芬太尼)、7-氯-2-羟基-甲基-5-苯基-1H-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(替马西洋)、7-氯-5-(1-环己烯基)-1-甲基-1 H-1, 4-苯并二氮杂革-2(3H)-酮(四氢西洋)、乙基(2-二甲基氨基-1-苯基-3-环己烯基-1-羧酸酯)(替立定(顺式和反式))、曲马多、8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a][1, 4]苯并二氮杂革(三唑仑)、5-(1-甲基丁基)-5-乙烯基巴比妥酸(乙烯比妥)、(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚、(1R, 2R, 4S)-2-(二甲

基氨基)甲基-4-(对-氟苄氧基)-1-(间-甲氧基苯基)环己醇、(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)酚、(1S, 2S)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)酚、(2R, 3R)-1-二甲基氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-戊基-3-醇、(1RS, 3RS, 6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1, 3-二醇, 优选外消旋体、3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基 2-(4-异丁氧基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基-甲基-环己-1-烯基)苯基 2-(4-异丁基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)苯基 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯、(RR-SS)-2-乙酸基-4-三氟甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯酯、(RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯酯、(RR-SS)-2', 4'-二氟-3-羟基-二苯基-4-羧酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯酯和相应的立体异构化合物、它们每一种相应的衍生物, 特别是酰胺、酯或醚、以及它们每一种的生理上可接受的化合物、特别是它们的盐和溶剂化物, 特别优选盐酸盐。

根据本发明的剂型特别适合于防止选自羟考酮、氢化吗啡酮、吗啡和曲马多以及它们生理上可接受的衍生物或化合物, 优选它们的盐和溶剂化物, 优选其盐酸盐或硫酸盐或哌甲酯或盐或溶剂化物或生理上可接受的衍生物的阿片样活性成分的滥用。

根据本发明的剂型还特别适合于防止选自下列阿片类活性成分的滥用: (1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚、(2R, 3R)-1-二甲基氨基-3-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-戊烷-3-醇、(1RS, 3RS, 6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1, 3-二醇、(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基乙基-环己基)-酚、它们生理上可接受的盐, 优选盐酸盐、生理上可接受的对映异构体、立体异构体、非对映异构体、外消旋体以及它们的生理上可接受的衍生物, 优选醚、酯或酰胺。

这些化合物及其制备方法分别在 EP-A-693475 和 EP-A-780369 中进行了描述。相应的说明在这里引作参考并且视作公开内容的一部

分。

为了达到根据本发明的剂型必需的断裂强度，至少要使用一种天然的或合成的聚合物(C)，该聚合物具有通过使用本申请公开的方法测量的至少 500N 的断裂强度，和任选至少一种断裂强度至少 500N 的蜡(D)作为粘合剂。

选自聚环氧烷，优选聚亚甲基氧化物、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷；聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯及其共聚物的至少一种聚合物和至少两种所述聚合物的混合物优选用作聚合物(C)。

优选高分子量的热塑性的聚环氧烷。特别优选通过流变学测定确定的具有至少 0.5 兆，优选至少 1 兆，特别优选至少 1 兆至 15 兆，非常特别优选至少 5 兆分子量的高分子量的聚环氧乙烷。这些聚合物的粘度用型号为 RVF Brookfield 的粘度计(转轴 2 号 / 转速 2rpm)在 5 重量 % 的含水溶液中测量，在 25℃ 下为 4500 到 17600 cP，用所述粘度计(转轴 1 号或 3 号 / 转速 10rpm)在 2 重量 % 的含水溶液中测量粘度为 400 到 4000cP 或用所述粘度计(转轴 2 号 / 转速 10rpm)在 1 重量 % 的含水溶液中测量粘度为 1650 到 10000cP。

聚合物优选使用粉末形式。它们可以溶解在水中。

为了达到根据本发明制备的剂型必需的断裂强度，还可以使用至少一种天然的、半合成的或合成的蜡(D)作为另外的粘合剂，该蜡具有通过使用本申请公开的方法测量的至少 500N 的断裂强度。软化点为至少 60℃，优选至少 80℃ 的蜡为优选的。特别优选巴西棕榈蜡和蜂蜡为优选的。更特别优选巴西棕榈。巴西棕榈蜡是从巴西棕榈的叶子中获得的天然蜡，具有至少 80℃ 的软化点。当还使用蜡成分时，它与至少一种聚合物(C)以一定量一起使用，以使根据本发明制备的剂型具有至少 500N 的断裂强度。

相对于剂型的总重量，优选粘合剂成分的使用量是至少 20 重量 %，优选至少 35 重量 %，特别优选 50 到 99.9 重量 %，非常特别优选至少 60 重量 %。

在根据本发明的方法中也可以使用辅料物质(B)。可以使用的辅料物质(B)是那些已知的用于配制固体剂型的常规辅料物质。优选增塑剂，如聚乙二醇，影响活性成分释放的辅料物质，优选疏水性的或亲

水性的，优选亲水性聚合物，非常特别优选羟丙基甲基纤维素、和/或抗氧化剂。合适的抗氧化剂是抗坏血酸、丁羟基苯甲醚、丁羟基甲苯、抗坏血酸盐、单硫代甘油、亚磷酸、维生素 C、维生素 E 及其衍生物、亚硫酸氢钠、特别优选丁羟基甲苯(BHT)或丁羟基苯甲醚(BHA)和 α -生育酚。

相对于剂型的总重量，抗氧化剂的使用量优选 0.01-10 重量%，特别优选 0.03—5 重量%。

通过联合使用超声和断裂强度 $> 500\text{N}$ 的粘合剂，使简单和可重复地使用根据本发明的方法成为可能，以使该剂型达到一定的断裂强度，这样用常规方法粉碎该剂型可能将高度地复杂或防止了对该剂型的粉碎，并因此防止了其随后的滥用。

使用根据本发明的方法，能够获得片剂或多颗粒剂形式的剂型，优选是微片、微胶囊、小球、微颗粒、球体、珠或丸，任选压成片剂或包裹在胶囊中。多颗粒剂优选大小或大小分布在 0.1 到 3mm 的范围内，特别优选在 0.5 到 2mm 范围内。

用根据本发明的方法制备的口服剂型是优选的。

实现本发明的方法，包括首先制备至少一种可能滥用的活性成分 (A)、至少一种具有所述断裂强度的粘合剂和任选至少一种其他的如 a) 到 f) 所列的防止滥用化合物的均相混合物。此外，也可以把辅料物质 (B)，例如填充剂、增塑剂、控制释放的试剂、抗氧化剂、滑爽剂或染料掺入到该混合物中。

可以通过常规混合器的帮助来实现混合。例如，滚轴混合器、摇振混合器、剪切混合器或桨式混合器都是适当的。

在任选初步加工后，将所得到的粉末混合物暴露于超声中。

在超声处理期间，优选这些混合物（优选在成型模中）和超声装置的声级直接接触，即声级接触到该混合物。在根据本发明的方法中优选使用如附图 1 所示的超声装置。

在附图 1 中，(1) 表示压力机，通过其施加必需的力，(2) 转换器，(3) 放大器，(4) 声级，(5) 成型模，(6) 底部冲孔，(7) 底板，(8) 和 (9) 是超声产生器和控制装置。超声装置不仅仅包含一个成型模和一个底板，而是包含数个这样的单元，声级被分成了相应数量的顶部冲孔。

在超声处理期间，保持 1kHz 到 2 MHz，优选 10 到 75 kHz，特别优选 20 到 40 kHz 的频率。一直进行超声处理，直至粘合剂至少已软化。上述过程优选在数秒内，特别优选在至少 0.1 秒，非常特别优选在 0.1 到 5 秒内，特别是在 0.5 到 3 秒内完成。

为达到超声的目的，将混合物置于成型模中，将声级引入与该混合物接触。

该混合物也可以通过施加力来成型。优选在超声处理中或后将混合物成型。

如果在上述的超声装置中成型，需要由成型模、底部冲孔和声级辅助来完成。为此，在压力机(1)的辅助下，向混合物施加必须的力。在该方法中，对混合物的压实作用使其成型，优选获得了最终的形状。对于该成型，优选用成型模、底部冲孔和作为顶部冲孔的声级来调整要达到的形状，优选最终的形状，其中，冲孔样式和声级样式，即它们相对的末端面在形式上是互补的。通过声级在混合物上施加力来将混合物变坚固并成型。

在成型期间施加的力优选保持恒定，而超声任选可以是变化的。当在超声开始时，需要输入最大可能的能量例如为了快速塑化粘合剂和缩短制备时间时，优选使用分段式的超声作用，以使得优选在开始时，即在超声的第一阶段，通过设置较高的超声振幅来提供总能量输入的 30 到 60%。

超声和施用力能确保能量的均匀传输，这样就能快速和均匀地使混合物凝结。在该方法中，所得到的剂型具有 $\geq 500\text{N}$ 的断裂强度，因此不能用常规的方法来粉碎。

在进行成型前，也可以通过把混合物粒化进行初步加工，然后通过超声和施用力将所得到的颗粒成型为所需的剂型，例如片剂。

粒化可以在本领域技术人员已知的机械和装置中进行。

如果所进行的粒化是湿法制粒，可以把水或含水溶液，例如乙醇/水或异丙醇/水用作粒化液。

混合物或上述预先制成的颗粒也可以用于熔化物挤出成型，其中混合物通过超声或施用力转化成熔化物，然后通过模挤出。这里，假定声级是引导超声或施用力的功能的一个活塞，就像在活塞注塑机中一样。在该方法中得到的线状物在已知装置的辅助下延伸到所需的长

度，此外，任选通过用另外的超声施用力将其转化成最终形状。

可以通过在两个逆时针的成型滚子之间的压延过程，优选施用力将挤出物成型为最终形状。

但是，也可以优选在活塞注塑机的辅助下用适当的注塑^(铸)法将混合物或颗粒预制成挤出物，然后用于超声处理和施用力。

如上所述，从包含至少一种可能滥用的活性成分和至少一种断裂强度 $> 500\text{N}$ 的粘合剂的混合物，优选其粉末形式成型为制剂的最终形状，优选通过施用力直接压制，其中在使用力之前或期间将该混合物暴露于超声下。施用的力相应于常规用于成型的力，例如用于将片模压或将颗粒压模为相应的最终形状。

根据本发明，在施用力期间，所施用的力至少为 50N ，优选至少 200N ，非常特别优选至少 500N 。

所必需的力也可以在滚子的辅助下应用于该混合物。但是剂型的成型优选通过将剂型或由其形成的相应颗粒的组分的粉末状混合物直接压模而进行，其中优选在成型期间或成型前进行超声处理。进行超声处理，直到粘合剂软化，该过程一般在少于 1 秒至最多 5 秒的时间里完成，压紧该混合物至该剂型的断裂强度达到至少 500N 的程度。

在对该混合物进行超声处理和施用力后，也可以在常规的压片中使其最终成型。根据本发明制备的片剂也可以制成多层片的形式。

在多层片中应当用超声处理和施用力来制备至少一个包含活性成分的层。

根据本发明的制备方法得到剂型的特征在于它们的硬度，它们不能被滥用者常规使用的粉碎用具粉碎。这样实际上排除了口服或肠胃外，特别是静脉内或经鼻的滥用。然而，为了防止根据本发明的制备方法得到的剂型由于惊人的力而可能发生的粉碎和/或磨碎情况中任何可能的滥用，在优选实施方案中，这些剂型可以进一步包含使滥用复杂化或防止滥用的试剂作为辅料物质。

因此，根据本发明的制备方法获得的剂型除了一种或多种具有滥用可能性的活性成分和至少一种粘合剂外，还包含至少一种下列的组分(a)到(f)作为辅料物质：

(a)至少一种刺激鼻道和/或咽的物质，

(b)至少一种增粘剂，该增粘剂借助于必需的最小量的含水液体与

从该剂型获得的提取物形成一种凝胶，该凝胶优选当加入到更多量的含水液体时，仍然能够被直观地识别出来，

(c)至少一种具有滥用可能性的活性成分的拮抗剂，

(d)至少一种催吐剂，

(e)至少一种染料作为嫌恶剂，

和/或

(f)至少一种苦味物质。

组分(a)-(f)每一种都另外分别地适用于根据本发明的制备方法得到的防止滥用剂型。相应地，组分(a)优选适于防止鼻、口服和/或肠胃外，优选静脉内内滥用。组分(b)优选适于防止肠胃外，特别优选静脉内和/或鼻滥用，组分(c)优选适于防止鼻和/或肠胃外，特别优选静脉内滥用，组分(d)优选适于防止肠胃外，特别优选静脉内和/或口服和/或鼻滥用，组分(e)适于作为防止口服或肠胃外滥用的视觉阻碍物，组分(f)适于防止口服或鼻的滥用。将至少一种上述的组分的根据本发明联合使用使更有效地防止根据本发明的制备方法得到的剂型的滥用成为可能。

例如，根据本发明的制备方法得到的剂型也可以包含组分(a)-(f)的两种或多种的组合，优选(a)、(b)和任选地(c)和/或(f)和/或(e)或者(a)、(b)和任选地(d)和/或(f)和/或(e)。

在另一个实施方案中，根据本发明的制备方法得到的剂型可以包含所有的(a)-(f)组分。

如果根据本发明的制备方法得到的剂型包括防止滥用的组分(a)，刺激鼻道和/或咽的物质，则其根据本发明是那些当通过鼻道和/或咽给药时引起生理反应的任何物质，所述生理反应既可以是使滥用者不愉快以致于他/她不希望或不能继续服用，如灼烧，也可以是相应的活性成分产生的生理抵抗反应，如由此增加了鼻分泌物或打喷嚏。当这些常规刺激鼻道和/或咽的物质通过肠胃外，特别是静脉内给药时，可以引起非常不愉快的感觉，或甚至是不能忍受的疼痛，使得滥用者不希望或不能继续服用该物质。

刺激鼻道和/或咽的物质特别合适的物质是那些引起灼烧、痒、想打喷嚏、分泌物增加或这些刺激中至少两种的组合的物质。常规使用的合适的物质和含量对于技术人员来说是已知的或可以通过简单初

步测试鉴定。

刺激鼻道和/或咽的组分(a)的物质优选基于至少一种热物质药物的一种或多种成分、或一种或多种的植物部分。

相应的热物质药物对于本领域技术人员来说是已知的,并且在由 Hildebert Wagner 教授博士所著的“Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe”第二版,修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart—New York, 1982, 82 页, et seq., 中进行了描述。那里相应的描述被引作参考,并且被视为公开内容的一部分。

可以将至少一种下列热物质药物中的一种或多种成分作为组分(a)添加到根据本发明的制备方法得到的剂型中: *Allii sativi bulbus*(大蒜)、*Asari rhizoma cum herba* (细辛根和叶)、*Calami rhizoma*(菖蒲根)、*Capsici fructus*(辣椒)、*Capsici fructus acer*(番椒)、*Curcumae longae rhizoma*(郁金香根)、*Curcumae xanthorrhizae rhizoma* (Javanese 郁金香根)、*Galangae rhizoma*(良姜根)、*Myristicae semen*(肉豆蔻)、*Piperis nigri fructus*(花椒)、*Sinapis albae semen*(白芥菜种子)、*Sinapis nigri semen*(黑芥菜种子)、*Zedoariae rhizoma*(蓬莪术根)和 *zingiberis rhizoma*(姜根), 特别优选选自 *Capsici fructus*(辣椒)、*Capsici fructus acer*(番椒)和 *Piperis nigri fructus*(花椒)。

热物质药物的成分优选包括邻甲氧基(甲基)酚化合物、酰胺化合物、芥子油或硫化物或由它们衍生的化合物。

特别优选地,热物质药物的至少一种成分选自肉豆蔻醚、榄香素、异丁香酚、 α -细辛脑、黄樟脑、姜酚、黄根醇、辣椒素类(capsaicinoids), 优选辣椒碱、辣椒碱衍生物,如 N-香草基-9E-十八烯酰胺、二氢辣椒碱、去甲二氢辣椒碱、高辣椒碱、去甲辣椒碱和去甲去甲辣椒碱(nornorcapsaicin)、胡椒碱,优选反-胡椒碱、硫代葡萄糖酸盐,优选基于非挥发的芥子油,特别优选基于对-羟苄基芥子油,甲基巯基芥子油或甲基磺酰芥子油和这些成分衍生的化合物。

剂量单位是指分离的或可分离的给药单位,例如片剂或胶囊。

在每种情况下,相对于剂量单位的总重量,根据本发明的制备方法得到的剂型可以优选包含 0.01 到 30 重量%的相应热物质药物的植物部分,特别优选包含 0.1 到 0.5 重量%。

如果使用相应的热物质药物的一种或多种成分,则相对于剂量单

位的总重量在根据本发明的剂量单位中它们的含量优选为 0.001 到 0.005 重量%。

根据本发明的防止剂型滥用的另一个方案在于将作为进一步防止滥用的组分(b)的至少一种增粘剂加入到剂型中,借助于必需的最少量的含水液体与从该剂型获得的提取物形成凝胶,该凝胶实质上不可能安全服用,并且优选当将其加入到更多量的含水液体中时,仍可直观地识别出来。

为了达到本发明的目的,直观地识别是指当把借助于必需的最少量含水液体所形成的含有活性成分的凝胶优选借助于皮下针引入到在 37℃ 下的更多量含水液体时,该凝胶仍然基本上是不溶的和粘性的,并且不能以可以被肠胃外,特别是静脉内安全给药的方式直接分散。这种材料优选保持至少 1 分钟,优选至少 10 分钟的直观识别。

提取物的粘度增加使得它更难或者甚至不可能穿过针或被注射。如果凝胶保持可直观识别的,这意味着当把获得的凝胶引入到更多量含水液体中,如注射到血液中时,起初它保持较大粘性的线的形式,而事实上它可以被分解为更小的碎片,其不能以可被肠胃外,特别是静脉内安全给药的方式分散或者甚至溶解。与至少一种任选存在的组分(a)或(c)-(e)组合,还会引起不愉快的灼烧、呕吐、口味差和/或视觉的阻碍。

因此,将这样的凝胶静脉内给药最可能对滥用者的健康造成严重的损害。

为了验证一种增粘剂是否适合作为组分(b)用于根据本发明的制备方法得到的剂型,将活性成分与增粘剂混合,并且悬浮在温度为 25℃ 的 10ml 水中。如果这样形成的凝胶满足上述的条件,则相应的增粘剂适合用于防止或避免根据本发明的制备方法得到的剂型的滥用。

如果将组分(b)添加到根据本发明的制备方法得到的剂型中,则使用的一种或多种增粘剂选自:含有 11 重量%的羧甲基纤维素钠(Avicel[®] RC591)的微晶纤维素、羧甲基纤维素钠(Blanoxel[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®])、聚丙烯酸(Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981)、角豆粉(Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID / 150, Cesagum[®] LN-1)、果胶,优选橘果或苹果(Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set)、蜡状玉米淀粉(C*Gel 04201[®])、藻酸钠(Frimulsion

ALG(E401)[®])、瓜耳胶粉(Frimulsion BM[®] , Polygum 26 / 1-75[®])、角叉菜胶 (Frimulsion D021[®])、刺梧桐树胶、洁冷胶(Kelcogel F[®] , Kelcogel LT 100[®])、半乳甘露聚糖(Meyprogat 150[®])、tara stone flour(Polygum 43 / 1[®])、丙二醇藻酸酯(Protanal-Ester SD-LB[®])、透明质酸钠、黄蓍胶、tara 树胶(Vidogum SP 200[®])、发酵的多糖 welan 树胶(K1A96)、黄原胶类例如黄原胶(Xantural 180[®])。黄原胶类是特别优选的。在括号中提及的名称是商业上已知物质的商标名。通常,相对于剂型的总重量,0.1 到 20 重量%,特别优选 0.1 到 15 重量%的所述的增粘剂足以满足上述的条件。

提供的组分(b)增粘剂优选以每剂量单位,即每给药单位的量 1.5mg 存在于根据本发明的制备方法得到的剂型中。

在本发明的一个特别的优选实施方案中,用作组分(b)的增粘剂是借助于必需的最少量含水液体从剂型中提取出来时,其形成封有空气气泡的凝胶的那些。得到的凝胶可以通过混浊现象识别,这样提供给可能的滥用者又一个视觉的警告,并且阻止他或她经肠胃外施用该凝胶。

聚合物(C)也可以任选地用作另一种与水形成凝胶的增粘剂。

在根据本发明的制备方法得到的剂型中将增粘剂与其他成分在空间上以相互分离的方式也是可能的。

为了阻止和防止滥用,根据本发明的制备方法得到的剂型可以更进一步地包含组分(c),即具有滥用可能性的一种或多种活性成分的一种或多种拮抗剂,其中该拮抗剂优选在空间上与根据本发明的制备方法得到的剂型的其余成分是分离的,并且当正确使用时它们不会产生任何作用。

用于防止活性成分滥用的合适的拮抗剂是本领域技术人员已知的,并且可以存在于根据本发明的制备方法得到的剂型中,或以相应的衍生物,特别是酯或醚的形式、或在每种情形下以相应的生理上可接受的化合物,特别是以它们的盐或溶剂化物的形式存在。

如果存在在剂型中的活性成分是阿片类物质,则所用的拮抗剂优选自纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、nalid、纳美酮、烯丙吗啡或萘吗啡,在每种情形下任选地以相应的生理上可接受的化合物形式,特别是以碱、盐或溶剂化物的形式存在。相应的拮抗剂,当作为组分(c)提供时,

其优选量是每剂型，即每给药单位 $\geq 1\text{mg}$ ，特别优选 $3\text{-}100\text{mg}$ ，非常特别优选 $5\text{-}50\text{mg}$ 。

如果根据本发明的制备方法得到的剂型包含刺激剂作为活性成分，则该拮抗剂优选是安定药，优选至少一种选自氟哌啶醇、普鲁米近、氟奋乃静、奋乃静、左美丙嗪、硫利达嗪、培拉嗪、氯丙嗪、氯普噻吨、珠氯噻醇、氟哌噻吨、丙硫喷地、佐替平、苯哌利多、匹泮哌隆、美哌隆和溴哌利多的化合物。

根据本发明的制备方法得到的剂型优选包括本领域技术人员已知的常规治疗剂量的拮抗剂，特别优选剂量是每给药单位常规剂量的 $2\text{-}3$ 倍。

如果为了阻止或防止滥用根据本发明的制备方法得到的剂型，还使用了组分(d)，则可以配制进至少一种催吐药，以使得其与其它成分以空间上相互分离排列的方式存在，当正确使用，其在身体里不会发生作用。

用于防止活性成分滥用的合适的催吐药是本领域技术人员已知的，并且可以用于或以相应的衍生物，特别是酯或醚的形式、或在每种情形下以生理上可接受的化合物，特别是以它们的盐或溶剂化物的形式用于根据本发明剂型的制备中。

基于吐根(吐根)根的一种或多种成分，优选基于成分吐根碱的催吐药可以优选存在于根据本发明的制备方法得到的剂型中，如在由 Hildebert Wagner 教授博士所著的“Pharmazeu tische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe” 第二版，修订版，Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, 82 页，et seq--中描述的那样。其相应的描述被引作参考，并且被视为公开内容的一部分。

根据本发明的制备方法得到的剂型可以优选包括作为组分(d)的吐根碱，优选量是每剂型，即每给药单位 $\geq 3\text{mg}$ ，特别优选 $\geq 10\text{mg}$ ，更特别优选 $\geq 20\text{mg}$ 。

阿朴吗啡也可以同样优选用作防止滥用的催吐药，优选量是每剂型，即每给药单位 $\geq 3\text{mg}$ ，特别优选 $\geq 5\text{mg}$ ，更特别优选 $\geq 7\text{mg}$ 每给药单位。

如果根据本发明的制备方法得到的剂型包含作为进一步防止滥用的辅助物质的组分(e)，使用这样的染料引起相应的水溶液着色很深，

特别当试图为肠胃外，优选静脉内给药而提取活性成分时，着色可以起到阻止可能的滥用者的作用。也可以通过这种着色阻止常规地通过活性成分的水提取开始的口服滥用。进行阻止必需的合适的染料和含量在 WO03 / 01 5531 中可以发现。其中相应的公开应当被视为本发明公开的一部分，并因此引作参考。

如果根据本发明的制备方法得到的剂型包含作为进一步防止滥用的辅助物质的组分(f)，则添加至少一种苦味物质并因此破坏了剂型的味道也能防止口服和 / 或经鼻的滥用。

合适的苦味物质和使用的有效剂量可以在 US-2003 / 0064099A1 中发现，其中相应的公开应视为本申请的公开内容，并因此引作参考。合适的苦味物质优选芳香油，优选薄荷油、桉树油、苦杏仁油、薄荷醇、水果香味物质，优选香味物质选自柠檬、橘、酸橙、柚子或它们的混合物，和 / 或苯甲地那铵(Bitrex[®])。苯甲地那铵是特别优选的。

根据进一步的实施方案，根据本发明得到的剂型不仅可以是片剂或胶囊形式，而且也可以是口腔渗透治疗系统 (OROS) 形式，优选也存在至少一种其他的防止滥用的组份(a)-(f)。

如果在根据本发明的制备方法得到的剂型中存在组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)，必须注意确保它们以所述方式配制或以所述低剂量存在，即当正确给药时，所述的剂型能够实质上不损害病人或破坏活性成分的效力。

如果根据本发明的制备方法得到的剂型包括组分(d)和 / 或(f)，则必须对剂量进行选择，以使当正确口服给药时，不会引起副作用。但是，如果在滥用的情况下超过所预计的剂量，则会引起恶心、想要呕吐或口味差。在正确的口服给药的情况下，病人仍然可以容忍的组分(d)和 / 或(f)的特定含量可以由本领域技术人员通过简单的初步测试来测定。

然而，如果不考虑根据本发明的制备方法得到的剂型实质上是不可能粉碎的事实，则可以用组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)为剂型提供保护，这些组分应当优选以足够高的剂量使用，使得在滥用时，它们给滥用者带来强烈的副作用。这可以优选通过将至少一种活性成分或多种活性成分与组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)空间分离而获得，其中这种活性成分或这些活性成分存在于至少一个亚单位(x)中，并且组分(c)和 /

或(d)和 / 或(f)存在于至少一个亚单位(Y)中, 并且其中, 当剂型正确给药时, 组分(c)、 (d)和(f)在服用时和 / 或在身体中不会产生作用, 并且制剂的其余组分, 特别是组分(C)和任选地(D)是一样的。

如果根据本发明的制备方法得到的剂型包括组分(c)和(d)或(f)中的至少 2 种, 则这些可以每一种都存在于同样的或不同的亚单位(Y)中。可优选地, 当它们存在时, 所有的组分(c)和(d)和(f)都存在于一个并且相同的亚单位(Y)中。

为了达到本发明的目的, 亚单位是固体制剂, 在每种情况下, 除了本领域技术人员已知的常规辅助物质外, 其包含活性成分、至少一种聚合物(C)和任选存在的组分(D)和任选至少一种任选存在组分(a)和 / 或(b)和 / 或(e), 或每种情况下至少一种聚合物(C)和任选地(D)和拮抗剂和 / 或催吐剂和 / 或组分(e)和 / 或组分(f)和任选地至少一种任选存在的组分(a)和 / 或(b)。这里必须注意确保每一个亚单位要根据前面提及的方法进行配制。

在根据本发明的制备方法得到的剂型中将活性成分与亚单位(X)和(Y)中的组分(c)或(d)或(f)分离配制的一个显著的优点是: 当正确给药时, 组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)在服用时或在身体里很难释放, 或者释放量很小, 因此, 它们在通过病人身体时, 不会损害病人或影响治疗效果, 它们仅被释放到它们不能被大量地吸收到有效作用的位点。当这种剂型正确给药时, 优选几乎没有任何的组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)释放到病人的身体里, 或者它们不会被病人注意到。

本领域技术人员将会理解, 前述的条件可以随使用的特定的组分(c)、(d)和 / 或(f)的功能以及亚单位的配制或剂型的不同而变化。用于特定剂型的最佳配制可以通过简单的初步测试来测量。关键的是亚单位包含粘合剂组分, 即聚合物(C)和任选地组分(D), 并且以所述的方式进行配制。

如果与预期相反, 为了滥用活性成分, 滥用者成功地将根据本发明的剂型粉碎(该剂型包括在亚单位(Y)中的组分(c)和 / 或(e)和 / 或(d)和 / 或(f)), 并获得用合适的提取剂提取的粉末, 则不仅活性成分, 而且特定的组分(c)和 / 或(e)和 / 或(f)和 / 或(d)将以一种不易与活性成分分离的形式获得, 这样的话, 当服用已经擅自改变的剂型时, 特别是口服和 / 或肠胃外给药时, 在服用时和 / 或在身体里将对滥用者

产生相应于组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)的副作用, 或者当试图提取活性成分时, 着色将作为阻滞剂发挥作用并因此防止该剂型的滥用。

其中该活性成分或这些活性成分与组分(c)、(d)和 / 或(e)在空间上是分离的, 优选配制在不同的亚单位中的剂型可以通过不同的方式配制, 其中在相应的亚单位中每一种都可以以相对于彼此任意希望的空间排列方式在根据本发明的剂型中存在, 条件是满足前面提及的组分(c)和 / 或(d)释放的条件。

本领域技术人员将会理解, 任选存在的组分(a)和 / 或(b)可以优选配制在根据本发明的制备方法得到的剂型中, 既可以都在特定的亚单位(X)和(Y)中, 也可以在以相应于亚单位(X)和(Y)的独立亚单位的形式中存在, 条件是防止滥用和在正确给药的情况下的活性成分的释放都不会被制剂的性质破坏, 并且聚合物(C)和任选地(D)优选包括在制剂中, 为了获得必要的硬度, 根据本发明前面提及的方法来制备该制剂。

在根据本发明获得的剂型的一个优选的实施方案中, 亚单位(X)和(Y)以多粒子形式存在, 其中优选微片、微胶囊、微丸、颗粒、球体、珠或丸, 并且亚单位(X)和亚单位(Y)选择相同的形式, 即形状, 这样通过例如机械选择不可能将亚单位(X)与(Y)分离开。这种多粒子形式优选大小在 0.1 至 3mm 范围内, 优选 0.5 至 2mm。

在多粒子形式中的亚单位(X)和(Y)也可以优选被包装在胶囊中或压模成片剂, 其中在每种情况下的最终的配制是以所述方法进行, 以将亚单位(X)和(Y)也保留在制得的剂型中。

相同形状的多颗粒亚单位(X)和(Y)彼此应当也是不能直观识别出来的, 这样的话, 滥用者不能通过简单的拣选将它们彼此分离开来。这, 例如可以通过应用相同的包衣获得, 所述的包衣除了具有伪装的功能外, 也可以掺入其它的功能, 如一种或多种活性成分的缓释或者为特定的亚单位提供最终抵抗胃酸的作用。

多粒子亚单位也可以制成口服剂型如浆体或在药学上安全的悬浮介质中的悬浮液。

在本发明的又一个的优选实施方案中, 亚单位(X)和(Y)在每种情况下是以彼此相对的层进行排列的。

为了达到这个目的, 层状的亚单位(X)和(Y)优选彼此相对地垂直或水平排列, 其中在每种情况下, 一个或多个层状的亚单位(X)和一个或

多个层状的亚单位(Y)可以在剂型中存在,以使得除了优选的层顺序(X)-(Y)或(X)-(Y)-(X)外,也可以考虑任何其它需要的层顺序,任选与含有组分(a)和/或(b)的层组合。

另一个根据本发明的制备方法得到的优选剂型是,其中亚单位(Y)形成了一个完全被亚单位(X)包封的芯,其中分离层(Z)可以存在于所述层之间。这样的结构也优选适于前面提及的多粒子形式,其中亚单位(X)和(Y)以及任选存在的分离层(Z)必须满足根据本发明的硬度的要求,它们配制在一个并且相同的多粒子形式中。在根据本发明方法的进一步的优选实施方案中,亚单位(X)形成芯,其被包封到亚单位(Y)中,其中后者包括至少一条从芯通向剂型表面的通道。

根据本发明的制备方法得到的剂型可以在一层亚单位(X)和一层亚单位(Y)之间,在每种情况下,任选地包括一层或多层,优选一层可溶胀的分离层(Z),该分离层具有将亚单位(X)与亚单位(Y)空间分离的作用。

如果根据本发明的制备方法得到的剂型包括以至少部分垂直或水平排列的层状的亚单位(X)和(Y)以及任选存在的分离层(Z),则该剂型优选采用片剂或层压物形式。

在一个特别优选实施方案中,亚单位(Y)的全部游离表面和任选地亚单位(X)的至少部分游离表面以及任选存在的分离层(z)的任选的至少部分游离表面可以用至少一层阻止组分(c)和/或(e)和/或(d)和/或(f)释放的障碍层(Z')包衣。该障碍层(Z')也可以配制并以一定方式制备以满足根据本发明的硬度条件。

另一个根据本发明的制备方法得到的剂型的特别优选的实施方案包括垂直或水平排列的亚单位层(X)和(Y)以及排列在它们之间的至少一层推进层(p)和任选地分离层(Z),其中在该剂型中向由亚单位(X)和(Y)组成的层结构的全部游离表面、推进层和任选存在的分离层(Z)提供半渗透的包衣,它对于释放介质,即常规的生理液体是可渗透的,但是对于活性成分和组分(c)和/或(d)和/或(f)实质上是不能渗透的,并且其中该包衣包括至少一个用于在亚单位(X)区域中释放活性成分的开口。

相应的剂型,例如所谓的口服渗透治疗系统(OROS)是本领域技术人员已知的,用于制造的合适的材料和方法以及其他的內容从 US

4612008、US 4765989 和 US 4783337 获知。相应的说明在此引入作为参考，并且视为公开内容的一部分。重要的是，在制备时根据本发明调节这些系统，以使得它们的断裂强度 $> 500\text{N}$ 。

在又一个优选实施方案中，根据本发明制备的剂型的亚单位(X)是片剂形式，它的边缘面和两个主要面中的任选一个被含有组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)的障碍层(Z') 覆盖。

本领域技术人员将会理解，用于制备根据本发明剂型的亚单位(X)或(Y)以及任选存在的分离层(Z)和 / 或障碍层(Z') 的辅助物质将随在根据本发明的制备方法得到的剂型中的排列的功能、给药方式和任选存在的组分(a)和 / 或(b)和/或(e)和组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)的特定的活性成分的功能而变化。在每种情况下的具有必要性质的材料对于本领域技术人员是已知的。

如果组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)从根据本发明剂型的亚单位(Y)中释放被覆盖物，优选障碍层阻止的话，则该亚单位可以由本领域技术人员已知的常规材料组成，条件是它包含至少一种聚合物(C)和任选地(D)以满足根据本发明制备的剂型必需的断裂强度。

如果不提供相应的障碍层(Z') 来阻止组分(c)和 / 或(d)和 / 或(f)的释放，则应当选择亚单位材料，以使从亚单位(Y)释放特定的组分(c)和 / 或(d)实质上是不可能的。

前面所述的适合于制备障碍层的材料可以优选用于实现这个目的。

优选的材料选自下列的物质：烷基纤维素、羟烷基纤维素、葡聚糖、硬葡聚糖、甘露聚糖、黄原胶类、聚[双(对-羧基苯氧基)]丙烷和癸二酸，优选摩尔比为 20: 80(商购的名称：Polifeprosan 20[®])、羧甲基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、其基于(甲基)丙烯酸及其酯的聚合物、聚酰胺、聚碳酸酯、聚亚烷烃、聚亚烷基二醇、聚环氧烷、聚亚烷基对苯二甲酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯酯、卤化的聚乙烯、聚乙醇酸交酯、聚硅氧烷和聚氨基甲酸酯以及它们的共聚物。

特别合适的材料可以选自：甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素(低、中或高分子量)、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻

苯二甲酸纤维素、羧甲基纤维素、三乙酸纤维素、纤维素硫酸钠、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸异丁酯、聚甲基丙烯酸己酯、聚甲基丙烯酸异癸酯、聚甲基丙烯酸月桂酯、聚甲基丙烯酸苯酯、聚丙烯酸甲酯、聚丙烯酸异丙酯、聚丙烯酸异丁酯、聚丙烯酸十八烷酯、聚乙烯、低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、聚丙烯、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚对苯二甲酸亚乙基酯、聚乙烯醇、聚乙烯异丁基醚、聚乙酸乙烯酯和聚氯乙烯。

特别优选的共聚物可以选自：甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸异丁酯的共聚物、甲基乙烯醚和高分子量的马来酸的共聚物、甲基乙烯醚和马来酸单乙基酯的共聚物、甲基乙烯醚和马来酸酐的共聚物和乙烯醇和乙酸乙烯酯的共聚物。

特别适合于制备障碍层的其他材料是淀粉填充的聚己酸内酯(WO 98/20073)、脂族聚酯酰胺(DE 19753534 A1、DE 19800698 A1、EP 0820698A1)、脂族和芳族的聚酯型氨基甲酸酯(DE 19822979)、聚羟基链烷酸酯，特别是聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、酪蛋白(DE 4309528)、聚交酯和共聚交酯(EP 0980894 A1)。相应的说明在此引作参考并且视为公开内容的一部分。

前面提及的材料可以任选地与本领域技术人员已知的常规的其他辅助物质混合，优选自：单硬脂酸甘油酯、半合成的甘油三酯衍生物、半合成的甘油酯、氢化蓖麻油、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钠、滑石、山嵛酸钠、硼酸、胶态二氧化硅、脂肪酸、取代的甘油三酯、甘油酯、聚氧亚烷基二醇和它们的衍生物。

如果根据本发明得到的剂型包括分离层(Z')，所述的层，如未覆盖的亚单位(Y)可以优选由前面提及的用于障碍层描述的材料组成。本领域技术人员将会理解活性成分或组分(c)和/或(d)从特定亚单位中释放是通过分离层的厚度控制的。

根据本发明得到的剂型显示了控制活性成分释放的作用。优选适合于每日向患者给药两次。

根据本发明的制备方法得到的剂型可以包括至少部分以缓释形式存在的一种或多种可能滥用的活性成分，其中缓释可以借助于本领域技术人员已知的常规的材料和方法而达到，例如，将活性成分包埋在

缓释基质中，或应用一种或多种缓释包衣。但是，活性成分的释放必须是可控的，以在每种情况中满足前面提及的条件，例如，在剂型正确给药的情况下，一种活性成分或多种活性成分实质上在任选存在的组分(c)和/或(d)发挥损害作用之前就完全释放了。此外影响控释的材料添加必须不能破坏所必需的硬度。

根据本发明得到的剂型的控释优选通过将活性成分包埋在基质中来实现。作为基质材料的辅助物质控制活性成分的释放。基质材料可以是，例如亲水性的材料，活性成分主要通过扩散从该材料中释放出来，或者疏水性的材料，活性成分主要通过基质中的孔扩散从该材料中释放出来。

本领域技术人员已知的生理上可接受的疏水材料可以用作基质材料。聚合物，特别优选纤维素醚、纤维素酯和/或丙烯酸酯优选用作亲水基质材料。乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、聚(甲)丙烯酸和/或它们的衍生物，如它们的盐、酰胺或酯更特别优选被用作基质材料。

由疏水材料制备的基质材料，如疏水聚合物、蜡、脂肪、长链脂肪酸、脂肪醇或相应的酯或醚或它们的混合物也是优选的。C12-C30脂肪酸的单或二甘油酯和/或C12-C30脂肪醇和/或蜡或它们的混合物特别优选用作疏水材料。

使用前面提及的亲水和疏水材料用作基质材料也是可能的。

粘合剂，即组分(C)和任选存在的组分(D)用于实现根据本发明的必要的至少500N的断裂强度，其也另外可以作为另外的基质材料使用。

如果根据本发明得到的剂型是用于口服给药，它也可以优选包括一种包衣，该包衣对胃液具有抵抗作用，并以释放环境的pH值的函数溶解。通过该包衣的方法，可以确保根据本发明的剂型穿过胃而不被溶解，并且活性成分仅释放到小肠中。抵抗胃液的包衣优选在5和7.5之间的pH值下溶解。

用于活性成分控释以及用于抵抗胃液的包衣的相应的材料和方法对于本领域技术人员来说，例如可以从Kurt H-Bauer, K-Lehmann, Hermann P-Osterwald, Rothgang, Gerhart著的“包衣的药物剂型-原理、制造技术、生物药学、实验方法和原料”第1版, 1998, Medpharm Scientific Publishers中得知。相应的文字说明在此引作参考，并且视为

公开内容的一部分。

测量断裂强度的方法

为了验证聚合物是否可以用作粘合剂，即组分(C)或(D)，将聚合物用 150N 的力在至少相应于该聚合物的软化点的温度下压成直径为 10mm，厚为 5mm 的片，并且借助于该物质的 DSC 图进行测定。采用这种方式制造的片剂，断裂强度是按照公开在欧洲药典 1997，143-144 页，第 2.9.8 号方法测量片剂的断裂强度的方法使用下面描述的仪器进行测定的。

使用的用于测量的仪器是“Zwick z 2-5”材料测试仪， $F_{max}=2.5\text{KN}$ 最大拉伸 11 50mm，设定 1 个柱和 1 个轴，在后面的 100mm 的间隙，并且可调节的测试速度在 0.1 和 800mm / 分钟之间，使用测控软件。测量使用具有螺杆插入件和气缸(直径 10mm)的压力活塞，力转换器， $F_{max}.1\text{kN}$ ，直径=8mm，10N 的 0.5 级，2N 的 1 级至 ISO 7500-1，具有制造测试合格证 M 至 DIN 55350-1 8(Zwick 总力 $F_{max}=1.45\text{ kN}$)(所有的仪器购于 Zwick GmbH & Co.KG, Ulm, 德国)用编号为 BTC-FR 2.5 TH.D09 测试仪，编号为 BTC-LC 0050N. P01 的力转换器，编号为 BO70000 S06 的离心装置。

图 2 显示片剂的断裂强度的测试，特别是用于这个目的的在测试之前和测试中的片剂(4')的调节装置(6')。为此，通过两个两部分的夹子装置(2')的力应用仪(未显示)将片剂(4')放在上压力板(1')和下压力板(3')之间，一旦确立了要测量的片剂的放置和离心所必需的间距(5')，在每种情况下都用上下压力板将其紧紧地夹紧。所述的间距(5')可以通过在放置夹持装置的压力板上水平往外或往里移动两部分夹持装置来确立。

被视为在特定负荷下可以抵抗断裂的片剂不仅包括那些没有断裂的，也包括那些在压力作用下可以经受塑性变形的片剂。

确定根据本发明得到的剂型的断裂强度，包括根据所述的方法进行测定，其中也测试不是片剂的剂型。

下面参考实施例来说明本发明。这些说明仅通过实施例的方式给出，而不是限制本发明的一般概念。

实施例:

实施例 1

组分	每片	整批次
盐酸曲马多	205.0mg	6.13g
聚环氧乙烷, NF MW 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	381.0mg	11.38g
总重量	586.0mg	17.51g

将盐酸曲马多和聚环氧乙烷粉末在自由降落型混和器中混和。然后用如下的超声处理和施用力将该混和物压成片。为此目的, 使用如下的机器:

压力机: Branson WPS,94-003-A, 由压缩空气推动 (Branson Ultraschall, Dietzenbach, Germany)

发生器 (2000 W): Branson PG-220A, 94-001-A 类似物 (Branson Ultraschall)

声级的直径为 12mm。压力机表面是平坦的。

将混合物置于直径 12mm 的成型模中。该成型模的底部形成了具有直径 12mm 的平面压力表面的底部冲孔。

选择如下参数进行混和物的增塑作用:

频率: 20Hz

振幅: 50%

力: 250N

超声处理和施用力持续 0.5 秒, 在声级的辅助下同时进行超声处理和施用力。

利用所述的装置使用所述的方法来确定片剂的断裂强度。当施用 55N 的力时, 没有发生断裂。片剂使用锤子不能被粉碎, 用杵和钵帮助下也不能被粉碎。

活性成分从制剂的体外释放是按照欧洲药典在具有铅锤的浆式搅拌机中测定的。释放介质的温度是 37℃, 搅拌机转速是 75 分钟⁻¹。所用的释放介质是 600ml 肠液、pH 6.8。用分光光度法来确定每种情况

下在任一时刻释放到介质中的活性成分的量。

时间	释放的活性成分的量 曲马多
30 分钟	13%
240 分钟	51%
480 分钟	76%
720 分钟	100%

实施例 2

组分	每片	整批次
盐酸曲马多	100.0mg	10.0g
聚环氧乙烷, NF MW 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals,细粉末)	200.0mg	20.0g
总重量	300.0mg	30.0g

将盐酸曲马多和聚环氧乙烷粉末在自由降落型混和器中混和成粉末。然后，如实施例 1 所述，用超声处理和施用力将该混和物模压成片。为此目的，使用如下的机器：

压力机：Branson 2000 aemc (Branson Ultraschall, Dietzenbach, Germany)

发生器 (2000W)：Branson 2000b,数字 20:2.2 (Branson Ultraschall 声级的直径是 10mm，其曲率的凹面半径是 8mm。

选择如下的参数，在 3 个阶段中将混合物增塑和压紧：

第一阶段：

振幅水平：75%

频率：20Hz

力：970N

进行 0.15 秒

第二阶段:

振幅水平: 32.5% 进行 0.55 秒

频率: 20Hz

力: 970N

第三阶段:

力: 970N 进行 2.3 秒

不进行超声处理

利用所述的装置使用所述的方法来确定片剂的断裂强度。当施用 500N 的力时，没有发生断裂。用锤子或用杵和钵也不能粉碎所述片剂。

活性成分的体外释放是按照欧洲药典在具有铅锤的浆式搅拌机中测定的。释放介质的温度是 37℃，搅拌机转速是 75 分钟⁻¹。所用的释放介质是 600ml 肠液、pH 6.8。用分光光度法来确定每种情况下在任一时刻释放到介质中的活性成分的量。

时间	释放的活性成分的量 曲马多
30 分钟	17.1%
240 分钟	60.6%
480 分钟	84.0%
720 分钟	94.2%

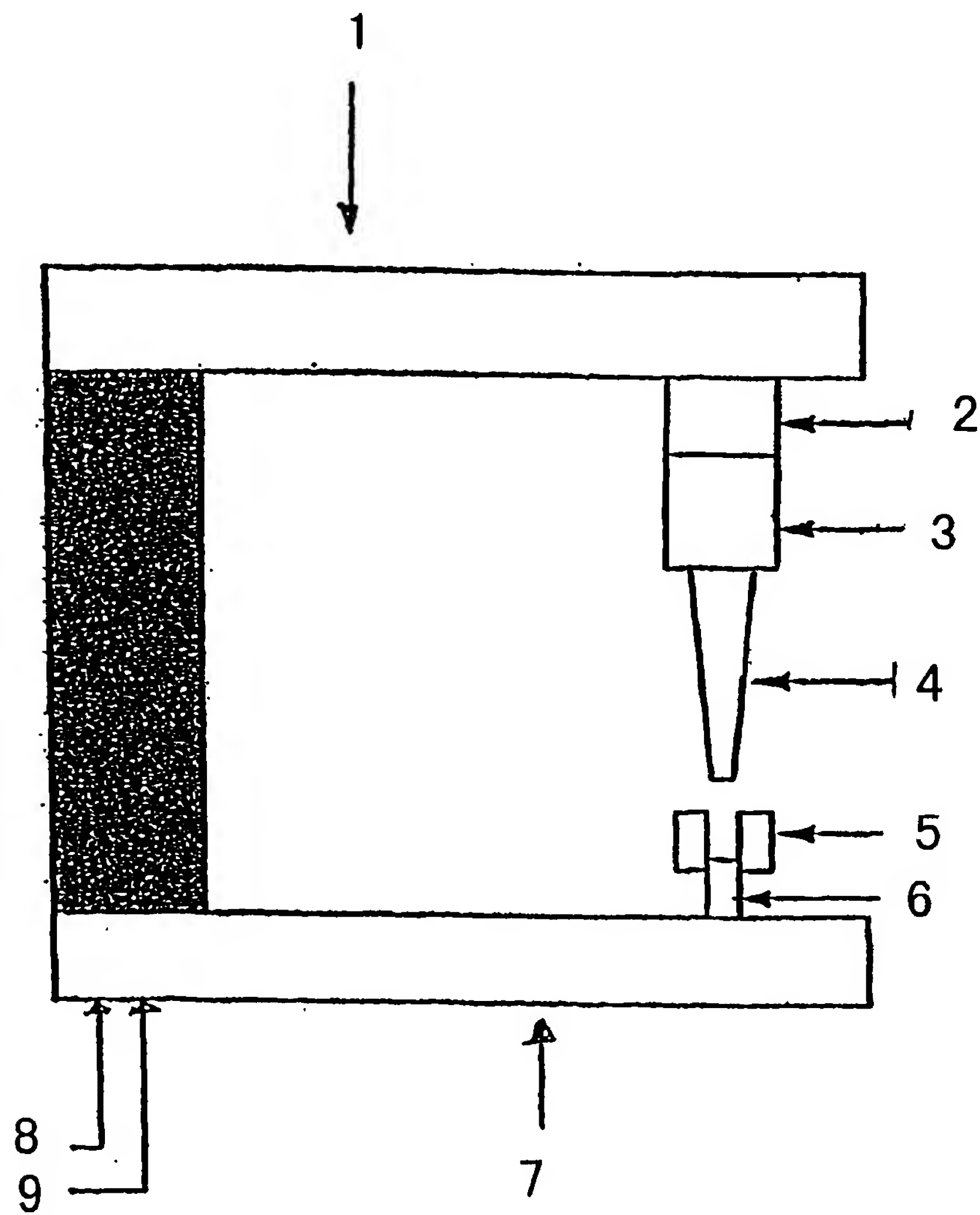


图 1

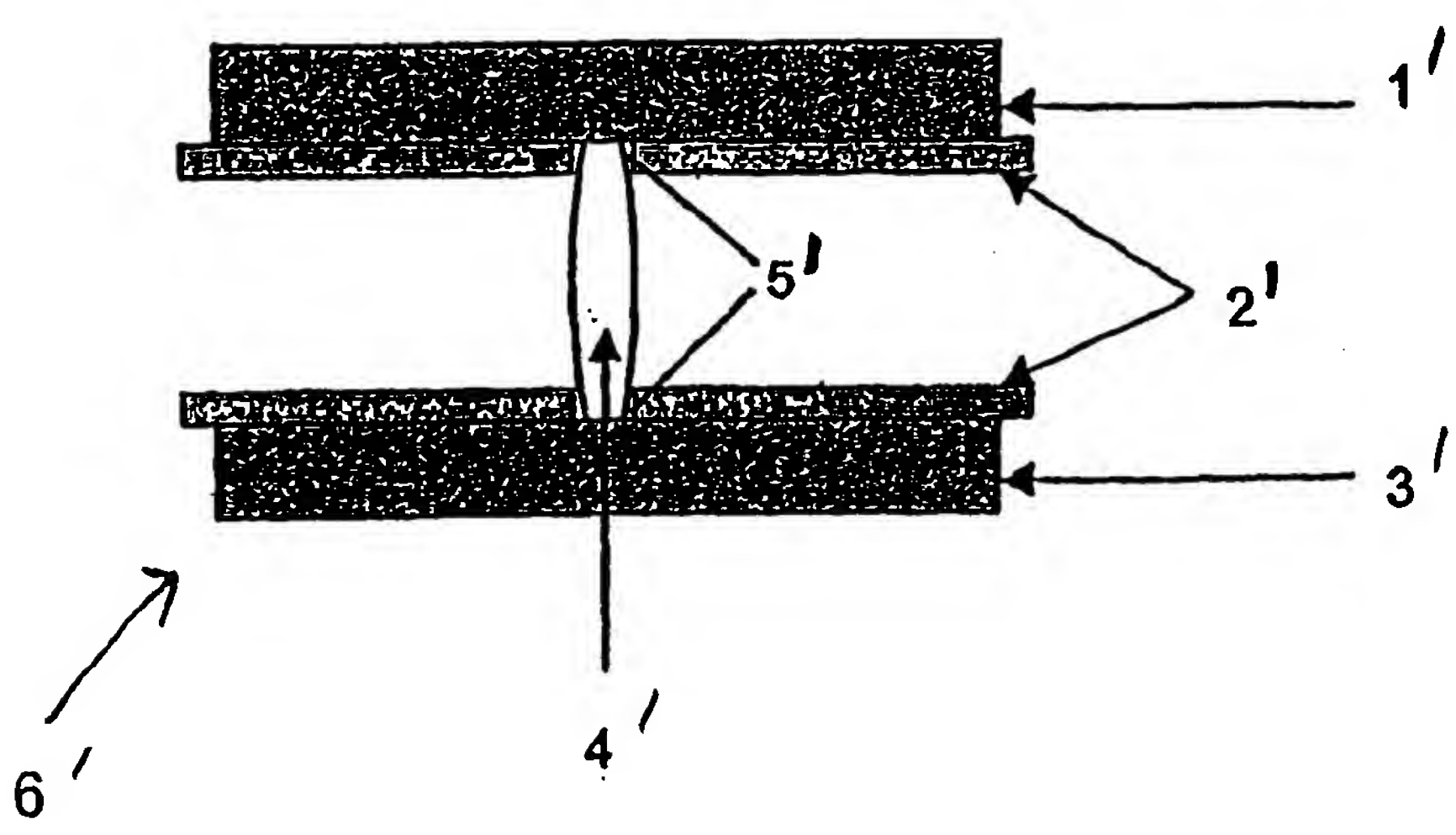


图 2